

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018114

International filing date: 30 November 2004 (30.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-406804  
Filing date: 05 December 2003 (05.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

30.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月    5 日  
Date of Application:

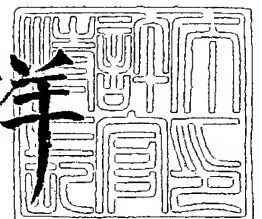
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 0 6 8 0 4  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 4 0 6 8 0 4 ]

出    願    人            住 友 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    1 月    6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 133205  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/352  
C07D311/86  
C07D493/04  
A61P 27/02

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 池田 和仁

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 木村 徹

【特許出願人】  
【識別番号】 000183370  
【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100121588  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 五十部 穰  
【電話番号】 06-6466-5214

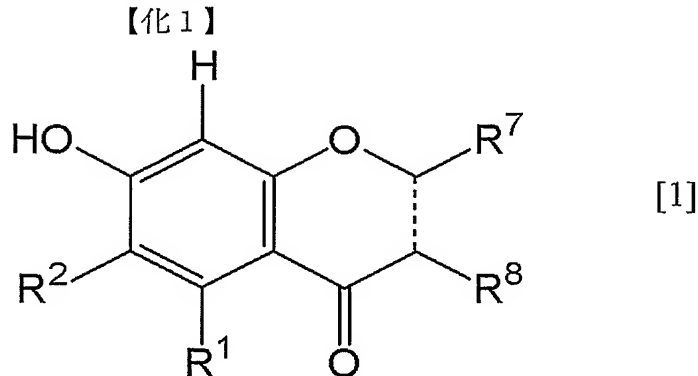
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 056546  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0205876

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059 株を培養することにより得られるセマフォリン阻害活性を有する化合物であって、式 [1] :



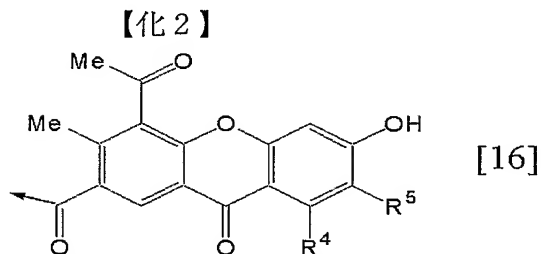
(式中、破線は単結合若しくは二重結合を表し、 $R^1$  は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表し、 $R^2$  は水素原子、水酸基又はアシルオキシ基を表し、 $R^7$  及び  $R^8$  は独立して水素原子又は有機基を表す。)

で表される化合物、その誘導体又はそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する網膜神経障害治療剤又は予防剤。

## 【請求項 2】

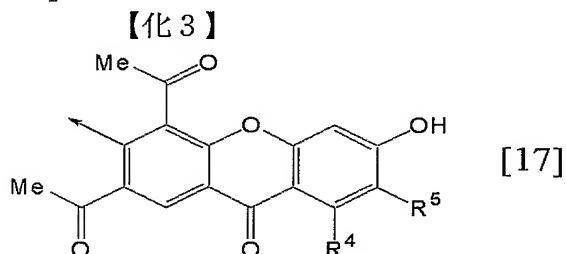
式 [1] で表される化合物が、以下の (1) ~ (3) のいずれかであることを特徴とする請求項 1 記載の治療剤又は予防剤:

(1) 式 [1] において破線は単結合を表し、 $R^7$  が水素原子を表し、 $R^8$  が式 [16]



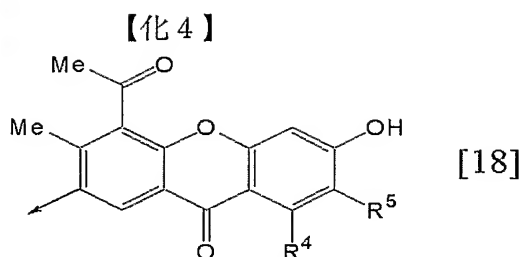
(式中、 $R^4$  は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表し、 $R^5$  は水素原子、水酸基又はアシルオキシ基を表す。) を表す;

(2) 式 [1] において破線は二重結合を表し、 $R^7$  が水素原子を表し、 $R^8$  が式 [17]

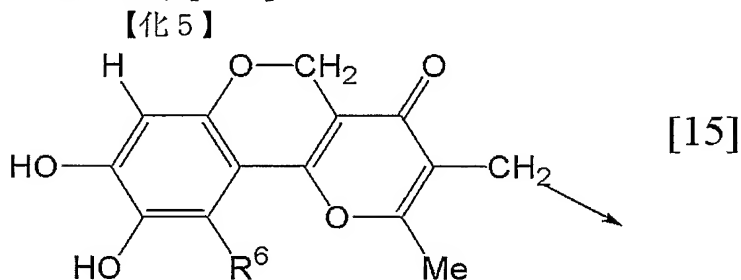


(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同義である。) を表す;

(3) 式 [1] において破線は二重結合を表し、 $R^7$  は式 [18] :



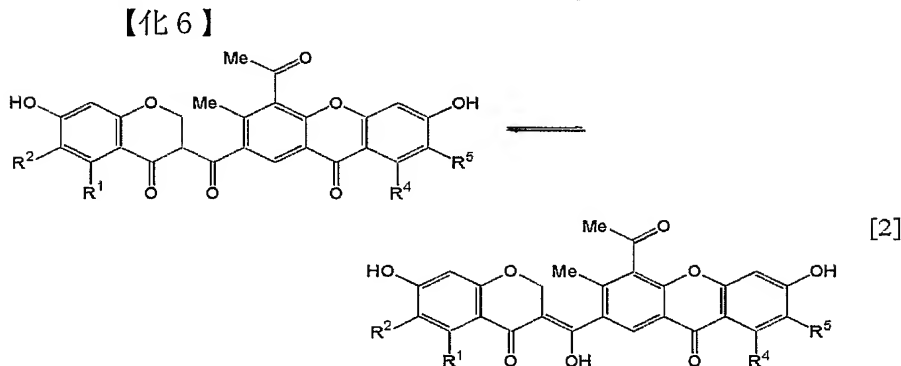
(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同義である。) を表し、 $R^8$  は水素原子、メトキシメチル基又は式 [15] :



(式中  $R^6$  は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表す。) を表す。

【請求項3】

式 [1] で表される化合物が、式 [2] :



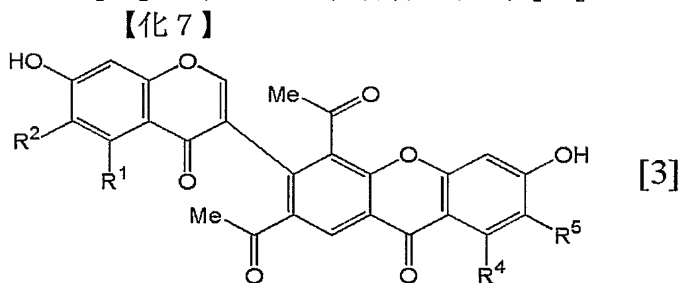
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項2と同義である。) で表される化合物である、請求項2に記載の治療剤又は予防剤。

【請求項4】

式 [2] において、 $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表すことを特徴とする、請求項3に記載の治療剤又は予防剤。

【請求項5】

式 [1] で表される化合物が、式 [3] :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項2と同義である。) で表される化合物である、請求項2に記載の治療剤又は予防剤。

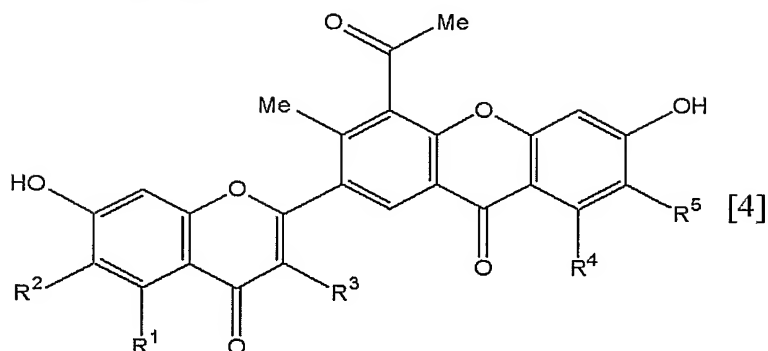
【請求項6】

式 [3] において、 $R^1$  がカルボキシ基又は水素原子を表し、 $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表すことを特徴とする、請求項5に記載の治療剤又は予防剤。

## 【請求項 7】

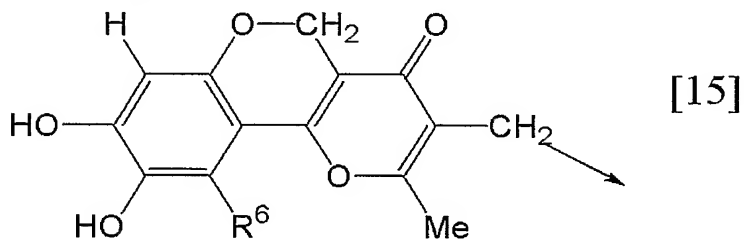
式 [1] で表される化合物が、式 [4] :

## 【化 8】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$  は、請求項 2 と同義であり、 $R^3$  は水素原子、メトキシメチル基又は式 [15] :

## 【化 9】



(式中  $R^6$  は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表す。) で表される基を表す。]

で表される化合物である、請求項 2 に記載の治療剤又は予防剤。

## 【請求項 8】

網膜神経障害が、虚血性障害に基づくものである、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の治療剤又は予防剤。

## 【請求項 9】

網膜神経障害が、緑内障、糖尿病性、黄斑変性症又は未熟児網膜症である、請求項 1 ~ 8 のいずれか記載の治療剤又は予防剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】網膜神経障害治療又は予防剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059株を培養することにより得られるキサントン骨格又はクロメン骨格を有する化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する網膜神経障害治療剤又は予防剤に関する。

【背景技術】

【0002】

中枢神経系および末梢神経系の幾つかの細胞変性疾患において、虚血が関与していることが報告されている。網膜神経疾患においても緑内障、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心静脈分枝閉塞症、虚血性視神経症、糖尿病性網膜症、黄斑変性症および未熟児網膜症等で虚血による障害の関与が考えられている。

(1) 緑内障 (glaucoma)

緑内障は40才以上で発症率が3.5%である網膜疾患で、わが国では192万人、世界中で1億500万人の患者が推定されている。症状としては、眼圧上昇を基調とし、網膜萎縮、視神経乳頭の陥没を起こす。予後が悪く、最悪の場合には失明までに至る場合があり、日本では失明原因の第4位、米国では年間12万人もの患者が報告されている。

緑内障は、眼圧上昇が基調となるため、眼圧降下を目的とした薬剤が多く開発されてきた。作用点の違いによって、副交感神経作動薬、交感神経刺激剤、交感神経β遮断剤、炭酸脱水素酵素阻害剤、高浸透圧剤の5つに分類されるが、全て眼圧降下によって薬効を示す。しかし眼圧を下げて予後が悪く、視神経への障害をきたす症例が認められる。また、眼圧上昇を伴わない緑内障、すなわち低眼圧緑内障が数多く報告され、米国では眼圧上昇を付随した緑内障患者200-300万人に対して、低眼圧緑内障は100万人もの患者が推定されている。従って眼圧降下を目的としたものでなく、視神経細胞に対して直接に保護効果をもたらす薬剤が望まれる。

【0003】

(2) 網膜中心動脈閉塞症 (central retinal artery occlusion)

網膜中心動脈閉塞症は、網膜中心動脈の篩状板通過点で血栓が詰まることによって発症する。症状としては、片眼性の急激な視力低下を起こし、視神経萎縮を引き起こす。慢性の虚血とは異なり、後に血管の新生は認められない。網膜中心動脈は終動脈であるため、急性の虚血状態が30-40分間続くと不可逆な変化を起こし、網膜は壊死に至る。従って完全閉塞の場合は視力予後は不良である。

治療法は、発見後直ちに眼球マッサージを行い、血流再開に努める。薬物処置としては、血栓溶解を目的として、ウロキナーゼ+デキストランを、血管拡張・血栓形成阻止を目的として、プロスタグランディンE<sub>1</sub> (アルプロスタジル)を使用する。

【0004】

(3) 網膜中心動脈分枝閉塞症 (branch retinal artery occlusion)

網膜中心動脈分枝閉塞症は、血栓が眼内の分枝部で詰まり、その支配領域のみに障害が発症するものである。治療法は、網膜中心動脈閉塞症と同様に行われている。

【0005】

(4) 網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion) / 網膜中心静脈分枝閉塞症 (branch retinal vein occlusion)

網膜中心静脈閉塞症〔出血の有無により、出血性網膜症 (hemorrhagic retinopathy) と静脈うっ滞網膜症 (venous stasis retinopathy) に分類される。〕および網膜中心静脈分枝閉塞症は、篩状板に発生した血栓によるものである。

出血性網膜症は、老人に起きることが多く、半数以上が動脈硬化を原因としている。症状としては、視神経乳頭を中心として、神経線維の走行に沿って、網膜表層に火炎状に広がる出血を起こし、視力の著しい低下を引き起こす。

治療法としては、網膜中心動脈閉塞症と同様にウロキナーゼ+デキストランを使用し、

血管強化を目的としてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムまたはメシル酸アドレノクロムグアニルヒドラゾンを適用する。また、黄斑浮腫あるいは新生血管の防止のため、レーザー光凝固を行う。

静脈うっ帯網膜症は、炎症を起因とするものと動脈硬化を起因とするものが知られており、前者は若者、後者は老人に多く見られる。症状としては、静脈の強い拡張、蛇行、さらに視神経乳頭の発赤が起きるが、視力低下は出血型に比べて軽微である。

治療法は出血性と同じ薬物処置を行うが、レーザー凝固は行わない。

#### 【0006】

##### (5) 虚血性視神経症 (ischemic optic neuropathy)

虚血性視神経症は、栄養血管の閉塞により、視神経に虚血壊死が生じ、視機能障害が現れる病気であり、前部虚血性視神経症 (anterior ischemic optic neuropathy) とも呼ばれる。

原因としては、側頭動脈炎と、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などの全身疾患により発症する特発性虚血性視神経症に分けられる。

治療法は薬物治療のみがとられる。浮腫を軽減する目的で、ステロイド(プレドニゾロン)が、篩状板付近の血流改善を目的として、眼圧降下剤(炭酸脱水酵素阻害剤、アセタゾラミド)が、神経賦活を目的として、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>が適用されている。

#### 【0007】

##### (6) 糖尿病性網膜症

糖尿病性網膜症は、数年以上の高血糖持続により、細小血管内皮細胞の変性、壊死、血栓形成、血液凝固能亢進から細小血管閉塞が起こり、虚血状態となり発症する。インシュリン依存性で39%、非依存性で47%の患者が発病し、日本国内で約60万人の患者が推定されている。

治療法として、単純期では全身性に血糖値のコントロールをし、出血のある場合は血管強化剤、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ(バリダーゼ)を適用し、前増殖期では汎網膜光凝固を行う。さらに増殖期では牽引性網膜剥離を生じた場合硝子体手術を行う。網膜神経の保護を目的とした薬物はなく、補助的にコハク酸トコフェノールカルシウム(ビタミンE)、酢酸トコフェノール(ユベラ)が適用されているのみである。従って虚血時の障害を軽減する新薬開発が望まれる。

#### 【0008】

##### (7) 黄斑変性症

黄斑部は光軸が通過する網膜部であり、視野の中心部を担い、視力を決定する重要な領域である。黄斑変性症は、この部分に異常をきたした症状の総称であり、おもに5つの疾患が知られている。すなわち、中心性漿液性脈絡網膜症 (central serous chorioretinopathy)、中心性滲出性脈絡網膜症 (central exudative chorioretinopathy)、老人性円板状黄斑変性 (senile disciform macular degeneration)、老人性萎縮性黄斑変性 (senile atrophic macular degeneration)、特発性硝子体網膜界面黄斑症 (idiopathic vitreoretinal interface maculopathy) に分類される。

中心性漿液性脈絡網膜症および中心性滲出性脈絡網膜症は、脈絡膜より漿液あるいは出血(滲出)が、破綻した色素上皮細胞を通過して網膜下に滞留する疾患である。

老人性円板状黄斑変性は黄斑部に滲出性の変化と出血、脈絡膜からの血管新生を起こす疾患で、老人性萎縮性黄斑変性では滲出性の変化が認められず、網膜色素上皮細胞の萎縮を特徴とする。

特発性硝子体網膜界面黄斑症は、黄斑部に透明あるいは不透明な網膜前膜が形成し、黄斑に走行する血管が蛇行する。

老人性萎縮性黄斑変性を除いていずれの疾患も、血管障害に起因することから、虚血性の障害が考えられる。

治療法としては、基本的には新生血管が発生している場合には光凝固による処置を行い、薬物療法としては、網膜下の漿液の吸収を目的として、高滲浸透剤(イソソルビルやグリセリン)の使用、網脈絡膜の循環改善を目的として、カリジノゲナーゼの使用、血管拡張



張を目的として、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ(バリダーゼ)の使用、その他、ビタミン剤、ステロイド剤が適用されているが、網膜神経細胞に作用する薬剤はなく新薬開発が期待される。

【0009】

(8) 未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity)

未熟児網膜症は、早産児への高濃度の酸素投与が起因して、未熟な網膜血管の末梢部に閉塞性変化が生じ、酸素投与停止後、低酸素状態になる。その治療法は、冷凍凝固を行う方法等の対症療法的なものであり、根本的な治療を目的とした薬物は無く、従って虚血時の障害を軽減する新薬開発が望まれる。

一方、セマフォリンは、神経成長円錐を退縮させ軸索の伸長を抑制する因子として同定された内因性のタンパク質であり、これまでに約20種の分子種が知られている(非特許文献1を参照)が、最も良く研究されているのがクラス3型と呼ばれるサブファミリーの遺伝子群である。これらの遺伝子がコードする蛋白質はインビトロで強い神経突起伸長抑制活性、成長円錐退縮活性を有していることが知られている。中でも最も良く研究されているのがセマフォリン3A (Sema3A) (非特許文献2および3を参照)であり、この蛋白は10pMという低濃度で短時間のうちに培養神経細胞の成長円錐退縮を誘発する。一連のキサントン化合物が、セマフォリン阻害活性を有し、神経再生促進作用を有することが知られている(特許文献1、2及び3を参照)。

しかし、これらのセマフォリン阻害活性を有する化合物が、網膜神経細胞死(アポトーシス)を抑制し、虚血障害に有効な網膜神経障害治療剤として優れた効果を示すことは知られていなかった。

【0010】

【特許文献1】 国際公開第02/09756号パンフレット

【特許文献2】 国際公開第03/062243号パンフレット

【特許文献3】 国際公開第03/062440号パンフレット

【非特許文献1】 Cell, 97, p551 (1999)

【非特許文献2】 Cell, 75, p217 (1993)

【非特許文献3】 Cell, 75, p1389 (1993)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の課題は、虚血障害を伴う網膜神経障害の治療剤又は予防剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、セマフォリン阻害活性を有する化合物が、虚血性障害が関与する網膜神経細胞死を抑制することを見出し、網膜神経障害の治療剤又は予防剤として有用であることを見出した。

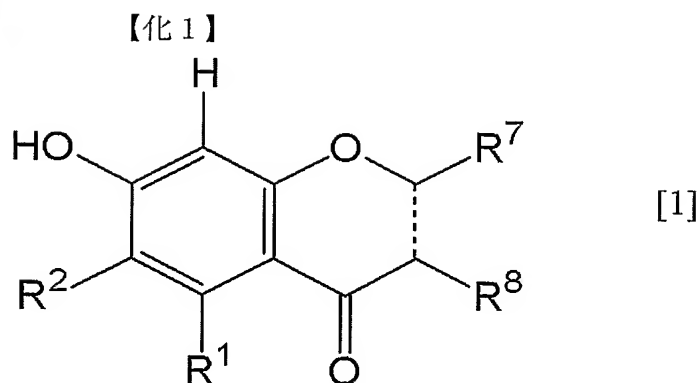
すなわち、ラット前房室内を、血圧測定装置を用いて約150mmHgの圧力で負荷することにより、眼圧上昇を施行し、虚血性障害を惹起するモデル動物を作成した。該モデル動物に対して、ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059株を培養することにより得られるセマフォリン阻害活性を有する化合物を投与したところ、優れた治療効果を示した。従って、セマフォリン阻害活性を有する化合物は、網膜における虚血性障害を治療もしくは予防する薬剤として有効であることがわかった。

【0013】

すなわち、本発明は、

[1] ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059株を培養することにより得られるセマフォリン阻害活性を有する化合物であって、式[1] :

【0014】



(式中、破線は単結合若しくは二重結合を表し、 $R^1$  は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表し、 $R^2$  は水素原子、水酸基又はアシルオキシ基を表し、 $R^7$  及び  $R^8$  は独立して水素原子又は有機基を表す。)

で表される化合物、その誘導体又はそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する網膜神経障害治療剤又は予防剤；

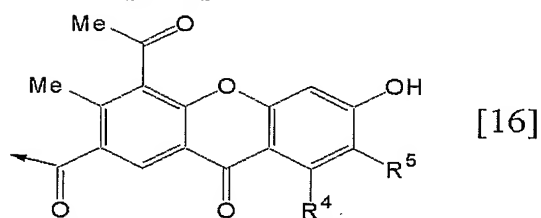
〔2〕 式〔1〕で表される化合物が、以下の(1)～(3)のいずれかであることを特徴とする請求項1記載の治療剤又は予防剤；

(1) 式〔1〕において破線は単結合を表し、 $R^7$  が水素原子を表し、 $R^8$  が式〔16〕

：

【0015】

【化2】



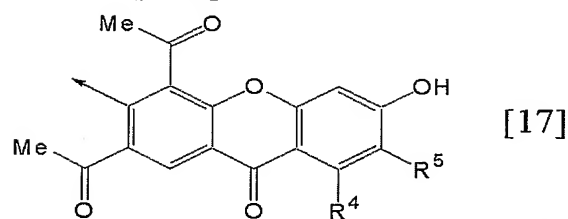
(式中、 $R^4$  は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表し、 $R^5$  は水素原子、水酸基又はアシルオキシ基を表す。)を表す；

(2) 式〔1〕において破線は二重結合を表し、 $R^7$  が水素原子を表し、 $R^8$  が式〔17〕

：

【0016】

【化3】

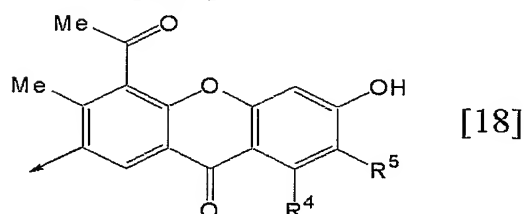


(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同義である。)を表す；

(3) 式〔1〕において破線は二重結合を表し、 $R^7$  は式〔18〕：

【0017】

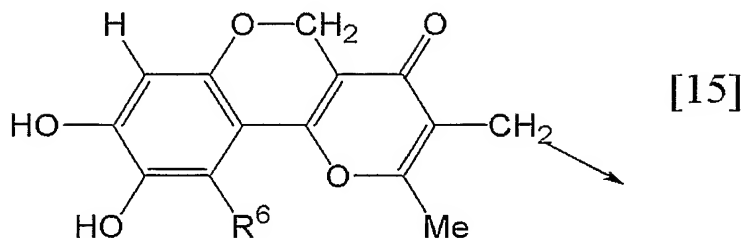
【化4】



(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同義である。) を表し、 $R^8$  は水素原子、メトキシメチル基又は式 [15] :

【0018】

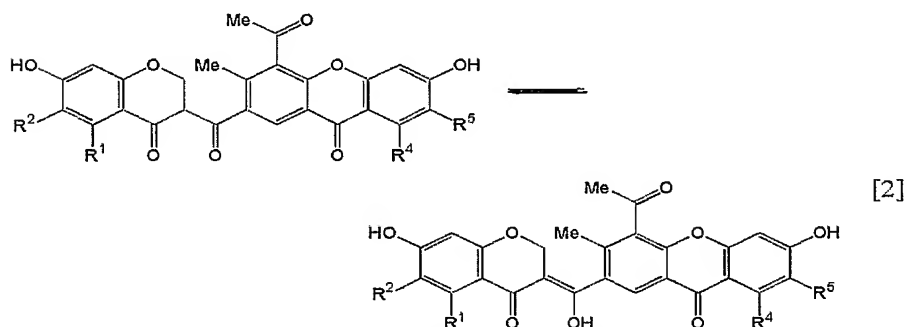
【化5】



(式中  $R^6$  は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表す。) を表す；  
〔3〕 式 [1] で表される化合物が、式 [2] :

【0019】

【化6】



(式中、 $R^1$  および  $R^4$  は独立して水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表し、 $R^2$  および  $R^5$  は独立して水素原子、水酸基又はアシルオキシ基を表す。)

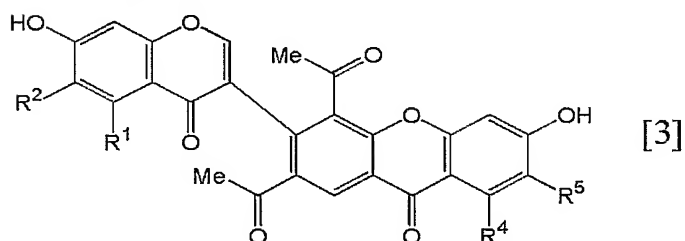
で表される化合物である、〔2〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔4〕 式 [2] において、 $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表すことを特徴とする、〔3〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔5〕 式 [1] で表される化合物が、式 [3] :

【0020】

【化7】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は〔2〕と同義である。)

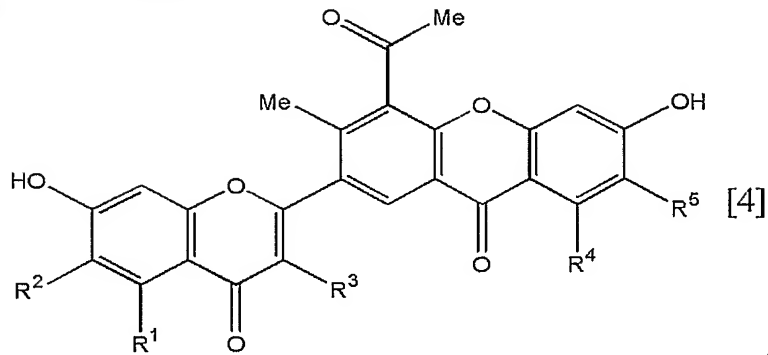
で表される化合物である、〔2〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔6〕 式 [3] において、 $R^1$  がカルボキシ基又は水素原子を表し、 $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表すことを特徴とする、〔5〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔7〕 式 [1] で表される化合物が、式 [4] :

【0021】

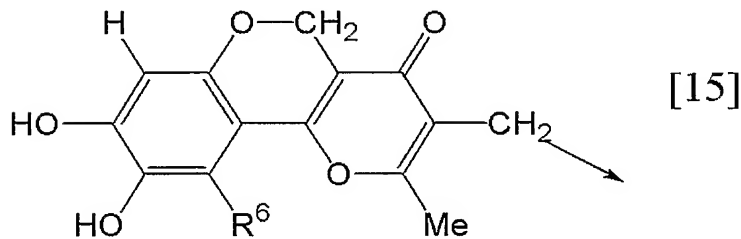
## 【化 8】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ は、請求項2と同義であり、 $R^3$ は水素原子、メトキシメチル基又は式〔15〕：

【0022】

## 【化 9】



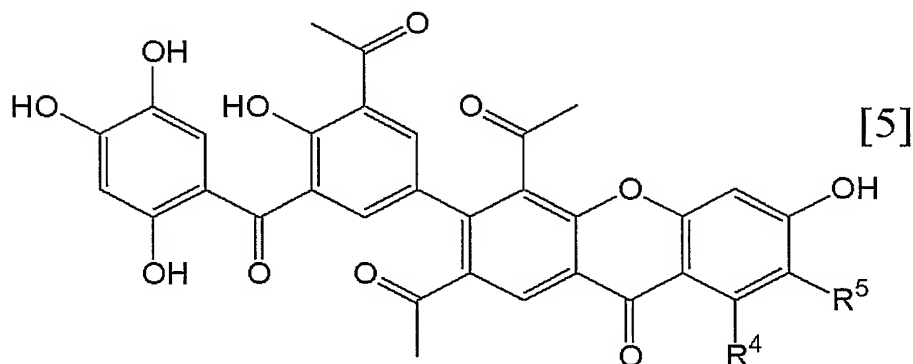
（式中 $R^6$ は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表す。）  
で表される基を表す。]

で表される化合物である、〔2〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔8〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔5〕：

【0023】

## 【化 10】

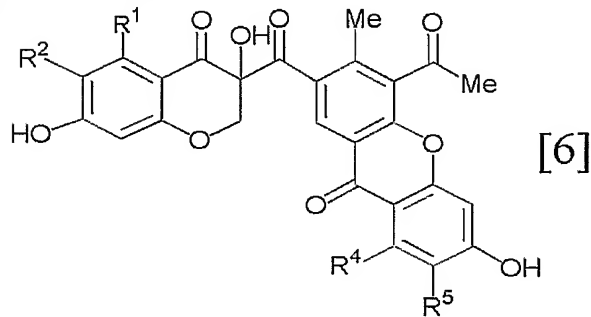


（式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、〔2〕と同義である。）  
で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔9〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔6〕：

【0024】

【化11】

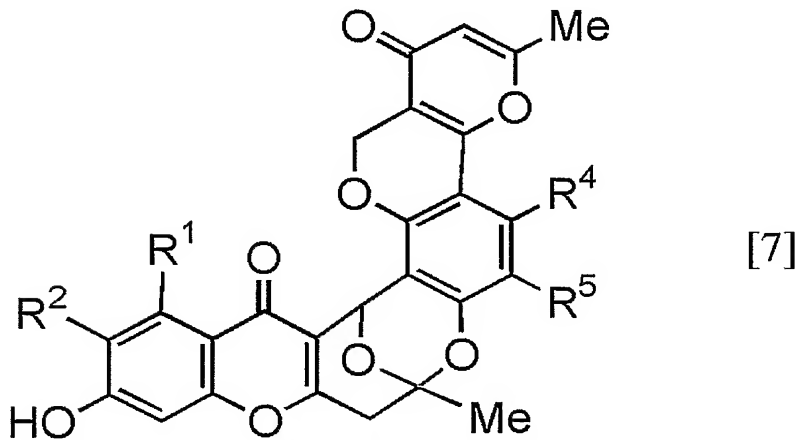


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、〔2〕と同義である。) で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔10〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔7〕：

【0025】

【化12】

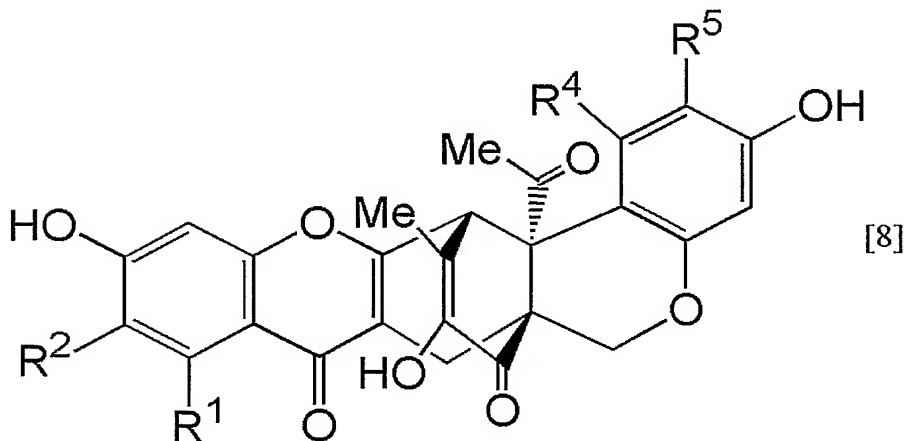


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は〔2〕と同義である。) で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔11〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔8〕：

【0026】

【化13】

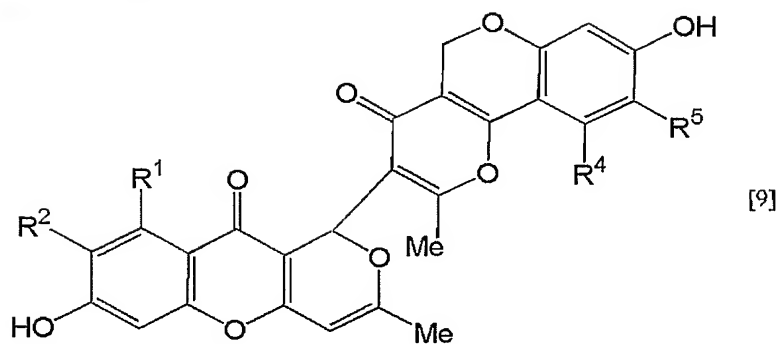


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は〔2〕と同義である。) で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔12〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔9〕：

【0027】

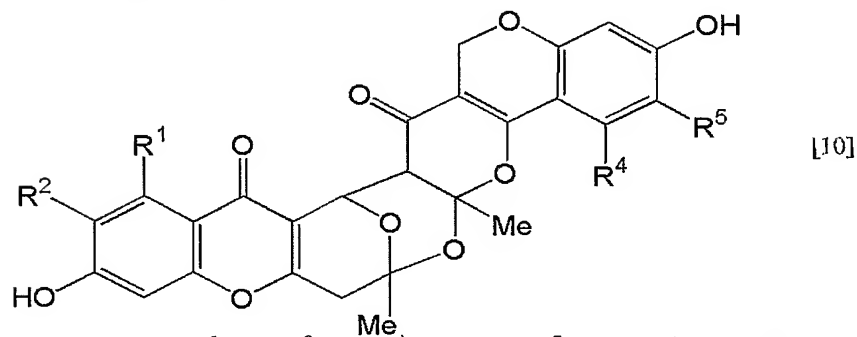
## 【化14】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は〔2〕と同義である。)  
で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；  
〔13〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔10〕：

【0028】

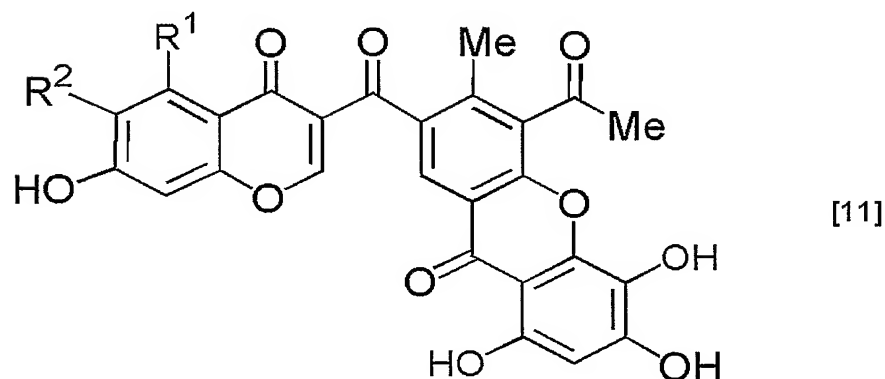
## 【化15】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は〔2〕と同義である。)  
で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；  
〔14〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔11〕：

【0029】

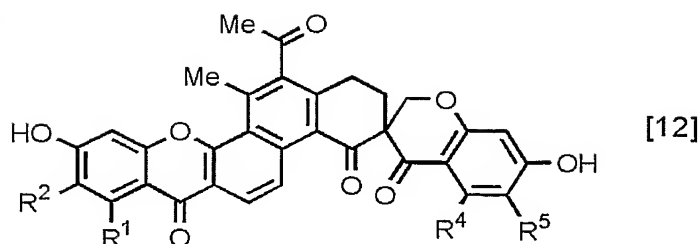
## 【化16】



(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は〔2〕と同義である。)  
で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；  
〔15〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔12〕：

【0030】

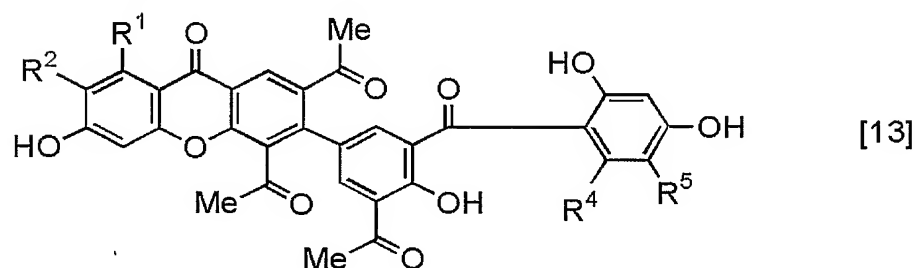
## 【化17】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は、〔2〕と同義である。) で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；  
〔16〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔13〕：

## 【0031】

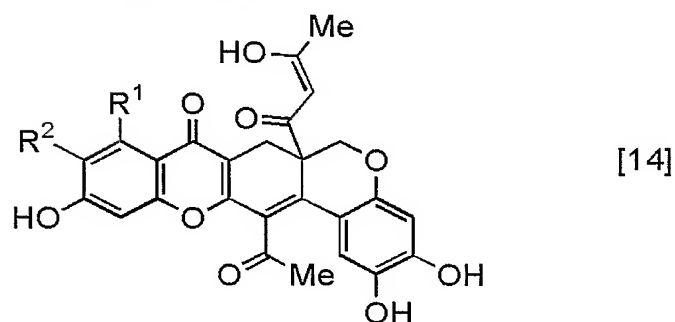
## 【化18】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は〔2〕と同義である。) で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；  
〔17〕 式〔1〕で表される化合物が、式〔14〕：

## 【0032】

## 【化19】



(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、〔2〕と同義である。) で表される化合物である、〔1〕に記載の治療剤又は予防剤；

〔18〕 網膜神経障害が、虚血性障害に基づくものである、〔1〕～〔17〕のいずれか記載の治療剤又は予防剤。

〔19〕 網膜神経障害が、緑内障、糖尿病性、黄斑変性症又は未熟児網膜症である、〔1〕～〔18〕のいずれか記載の治療剤又は予防剤；  
に関するものである。

## 【発明の効果】

## 【0033】

本発明は、SPF-3059株から単離される化合物またはその薬学上許容される塩を含有する網膜神経障害治療剤又は予防剤に関する。

本発明により、緑内障、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心静脈分枝閉塞症、虚血性視神経症、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、未熟児網膜症等の治療又は予防剤を提供することが可能になった。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0034】

本明細書において、アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝のアルコキシ基を表し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、1-メチルプロポキシ基、2-メチルプロポキシ基、1,1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、ヘキシルオキシ基等を例示することができる。

本明細書のアルコキシカルボニル基における「アルコキシ」としては、前記「アルコキシ基」と同じものを挙げることができる。

本明細書において、アシルオキシ基とは、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝のアシルオキシ基を表し、具体的には、アセトキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、ピバロイルオキシ基等を例示することができる。

## 【0035】

ペニシリウム・エスピー (Penicillium SP.) SPF-3059株を培養することにより得られるセマフォリン阻害活性を有する化合物であって、式[1]で表される化合物としては、国際公開第02/09756号パンフレット又は国際公開第03/062243号パンフレットに開示された一連のセマフォリン阻害活性を有する化合物を挙げることができる。また、該化合物の誘導体としては、国際公開第03/062440号パンフレットに開示された一連のキサントン誘導体を例示することができる。

## 【0036】

式[1]において、 $R^7$ 及び $R^8$ における有機基としては特に限定は無く、 $R^7$ 及び $R^8$ は結合して飽和もしくは不飽和の環構造を形成していてもよい。

式[1]、[2]、[3]、[4]および[6]で表される化合物において、 $R^1$ は、水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基、好ましくは水素原子又はカルボキシ基を表す。また、前記アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができ、中でもメトキシカルボニル基が好ましい。特に、式[2]、[3]及び[6]における $R^1$ は、好ましくは水素原子又はカルボキシ基を表し、式[4]における $R^1$ は、好ましくは水素原子、カルボキシ基又はメトキシカルボニル基、更に好ましくは水素原子又はカルボキシ基を表す。

また、式[1]、[2]、[3]、[4]及び[6]において、 $R^2$ は、水素原子、水酸基又はアシルオキシ基、好ましくは水素原子又は水酸基を表す。また、前記アシルオキシ基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基等を挙げることができる。

また、式[4]において、 $R^3$ は、水素原子、メトキシメチル基又は前記式[15]に示される基を表す。

式[15]において、 $R^6$ は水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基、好ましくは水素原子、カルボキシ基を表す。また、前記アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができ、中でもメトキシカルボニル基が好ましい。

## 【0037】

また、式[16]、[17]、[18]、[2]、[3]、[4]、[5]及び[6]において、 $R^4$ は、水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基、好ましくは水素原子又はカルボキシ基を表す。また、前記アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができ、中でもメトキシカルボニル基が好ましい。

また、式[16]、[17]、[18]、[2]、[3]、[4]、[5]及び[6]において、 $R^5$ は、水素原子、水酸基又はアシルオキシ基、好ましくは水素原子又は水酸基を表す。また、前記アシルオキシ基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基等を挙げることができる。

## 【0038】

式[7]～[10]、[12]～[13]において、 $R^1$ および $R^4$ は独立して、水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基、好ましくは水素原子又はカルボキシ基



を表す。また、前記アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができ、中でもメトキシカルボニル基が好ましい。一方  $R^2$  および  $R^5$  は独立して水素原子、水酸基又はアシルオキシ基、好ましくは水素原子又は水酸基を表す。また、前記アシルオキシ基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基等を挙げることができる。

式 [11] 及び [14] において、 $R^1$  は、水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基、好ましくは水素原子又はカルボキシ基を表す。また、前記アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができ、中でもメトキシカルボニル基が好ましい。一方、 $R^2$  は、水素原子、水酸基又はアシルオキシ基、好ましくは水素原子又は水酸基を表す。また、前記アシルオキシ基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基等を挙げることができる。

#### 【0039】

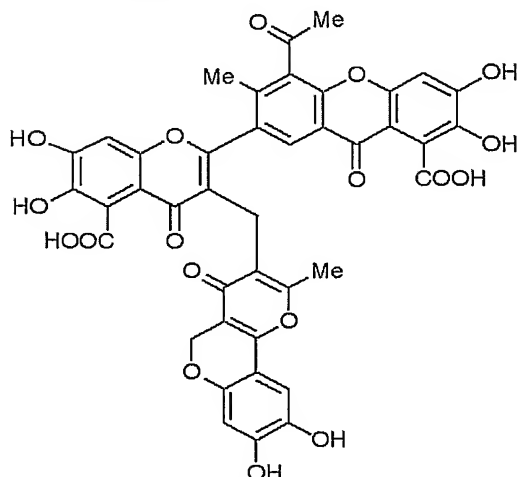
式 [2] で表される化合物として、具体的には  $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-1； $R^1$  がカルボキシ基を表し、 $R^4$  が水素原子を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-3； $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  が水酸基を表し、 $R^5$  が水素原子を表す SP F-3059-7； $R^1$  が水素原子を表し、 $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-9；又は、 $R^1$  及び  $R^4$  が水素原子を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-30 が挙げられる。

式 [3] で表される化合物として、具体的には  $R^1$  がカルボキシ基を表し、 $R^4$  が水素原子を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-2； $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-5； $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  が水酸基を表し、 $R^5$  が水素原子を表す SP F-3059-4； $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  が水素原子を表し、 $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-12； $R^1$  が水素原子を表し、 $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-24； $R^1$  が水素原子を表し、 $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  が水酸基を表し、 $R^5$  が水素原子を表す SP F-3059-25；又は、 $R^1$  及び  $R^4$  が水素原子を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-26 が挙げられる。

式 [4] で表される化合物として、具体的には、 $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表し、 $R^3$  がメトキシメチル基を表す、SP F-3059-6； $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^3$  が水素原子を表し、 $R^5$  が水酸基を表す SP F-3059-28； $R^1$  がカルボキシ基を表し、 $R^4$  が水素原子を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表し、 $R^3$  がメトキシメチル基を表す、SP F-3059-29； $R^1$  がメトキシカルボニル基を表し、 $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^3$  が水素原子を表し、 $R^5$  が水酸基を表す、SP F-3059-35；以下の式 [19]：

#### 【0040】

【化 20】

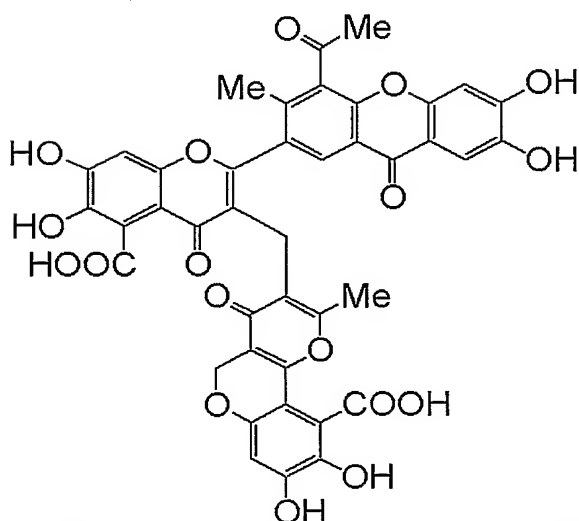


[19]

で表される SPF-3059-37;  $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表し、 $R^3$  が水素原子を表す、SPF-3059-39; 又は以下式 [20]

【0041】

【化 21】



[20]

で表される SPF-3059-42 が挙げられる。

式 [5] で表される化合物として、具体的には、 $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^5$  が水酸基を表す、SPF-3059-27; 又は、 $R^4$  が水素原子を表し、 $R^5$  が水酸基を表す、SPF-3059-36 が挙げられる。

式 [6] で表される化合物として、具体的には、 $R^1$  が水素原子を表し、 $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す、SPF-3059-34 が挙げられる。

式 [7] で表される化合物として、具体的には、 $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す、SPF-3059-8; 又は、 $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  が水素原子を表し、 $R^5$  が水酸基を表す、SPF-3059-20 が挙げられる。

式 [8] で表される化合物として、具体的には、 $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す、SPF-3059-16 が挙げられる。

式 [9] で表される化合物として、具体的には、 $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す、SPF-3059-17 が挙げられる。

式 [10] で表される化合物として、具体的には、 $R^1$  及び  $R^4$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  及び  $R^5$  が水酸基を表す、SPF-3059-19 が挙げられる。

式 [11] で表される化合物として、具体的には、 $R^1$  がカルボキシ基を表し、 $R^2$  が

水酸基を表す、SPF-3059-22が挙げられる。

式[12]で表される化合物として、具体的には、 $R^1$ 及び $R^4$ がカルボキシ基を表し、 $R^2$ 及び $R^5$ が水酸基を表す、SPF-3059-38が挙げられる。

式[13]で表される化合物として、具体的には、 $R^1$ 及び $R^4$ がカルボキシ基を表し、 $R^2$ 及び $R^5$ が水酸基を表す、SPF-3059-23が挙げられる。

式[14]で表される化合物として、具体的には、 $R^1$ がカルボキシ基を表し、 $R^2$ が水酸基を表す、SPF-3059-40が挙げられる。

#### 【0042】

上記の式[1]～[14]で表される化合物は、ペニシリウム・エスピー (Penicillium sp.) SPF-3059株の培養物からセマフォリン阻害活性を指標として得ることができる。また、このようにして得られたセマフォリン阻害活性を有する化合物等から公知の転換方法や公知の合成方法により製造した化合物からセマフォリン阻害活性を指標として同定することができる。

#### 【0043】

また、式[1]～[14]で表される化合物においては、それらの塩やそれらの誘導体、好ましくは医薬的又は獣医薬的に許容される塩や誘導体も本発明の範疇に含まれる。ここで、塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩や、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩や、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸塩などを挙げることができる。また誘導体としては、化合物のカルボキシ基や水酸基がエステル基に変換された誘導体が挙げられ、例えば水酸基がアセチル基、プロピオニル基などの炭素数2～5のアシル基でアシル化された誘導体や、カルボキシ基がメチルエステル、エチルエステルなどの炭素数2から5のエステルへ変換された誘導体等を挙げることができる。

#### 【0044】

前記式[1]～[14]で表される化合物は、いずれも大阪府内土壌より分離したペニシリウム属に属するカビSPF-3059株〔本菌株は、特許手続上の微生物の寄託の国際的承認に関するブタベスト条約に基づき、2001年7月13日に経済産業省独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター（〒305-8566 茨城県つくば市東1-1-1 中央第6）に受託番号FERM BP-7663として寄託されている。〕を培養することにより効果的に得ることができ、国際公開第02/09756号パンフレット又は国際公開第03/062243号パンフレットに記載された方法に従って得ることができる。

#### 【0045】

本発明の化合物は網膜神経保護作用を有しており、網膜神経障害治療剤又は予防剤として使用しうる。特に、虚血による網膜神経障害の治療に有効である。ここでいう網膜神経障害としては、例えば緑内障、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心静脈分枝閉塞症、虚血性視神経症、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、未熟児網膜症等が挙げられる。

本発明の網膜神経障害治療剤又は予防剤は、薬学的に許容される通常の担体、結合剤、安定化剤、賦形剤、希釈剤、pH緩衝剤、崩壊剤、可溶化剤、溶解補助剤、等張剤などの各種調剤用配合成分を添加することができる。またこれら予防若しくは治療剤又は予防剤は、経口的又は非経口的に投与することができる。すなわち経口的には、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、丸剤、粉末、顆粒、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができる。

非経口的には、例えば、静脈内注射(点滴剤)、筋注射剤、皮下注射剤、点眼剤、眼軟膏剤等の形態の製剤とすることができる。

錠剤のような固体製剤は有効成分を乳糖、ショ糖、トウモロコシ澱粉などの通常の薬理的に許容しうる担体または賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウムや澱粉グリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤、ステアリン酸やステアリン酸マグネ

シウムなどの滑沢剤、あるいは保存剤等と混合して調製される。

非経口投与には、有効成分は水、生理食塩水、油、ブドウ糖水溶液などの生理的に許容しうる担体に溶解または懸濁し、これは補助剤として乳化剤、安定化剤、浸透圧調整用塩または緩衝剤を必要に応じて含有してもよい。また、眼軟膏剤の添加剤としては、ワセリン、ポリエチレングリコール等が例示される。

投与量及び投与回数は、投与方法と患者の年齢、体重、病状等によって異なるが、病床部位に局所的に投与する方法が好ましい。また、1日あたり1回又は2回以上投与することが好ましい。2回以上投与するときは連日あるいは適当な間隔をおいて繰り返し投与することが望ましい。

投与量は成人患者一人一回当たり有効成分の量として数百 $\mu$ g $\sim$ 2g、好ましくは5 $\sim$ 100mg、更に好ましくは数十mg以下を用いることができ、一日一回または数回にわけて投与することができる。非経口投与では、成人患者一人あたり0.1 $\sim$ 100mg/日、さらに好ましくは0.3 $\sim$ 50mg/日の投与量が挙げられ、一日一回または数回に分けて投与することができる。投与回数を減らすために徐放性製剤を用いることもできる。

また、本発明の網膜神経障害治療剤又は予防剤は、動物薬としての利用も可能である。

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 【実施例1】

##### 【0046】

#### 眼圧上昇モデルに対する薬理効果

網膜神経は、網膜外顆粒層、網膜内顆粒細胞および神経節細胞層から構成されており、網膜内顆粒細胞および神経節細胞層は網膜中心動脈から、血液の供給を受けている。前房に圧力をかけると強膜に被われていない篩状板に負荷がかかり、この領域を通過して伸展する網膜中心動脈は閉塞され、その結果、網膜内顆粒細胞および神経節細胞層が虚血状態となり、細胞死を起こす。

網膜内顆粒細胞の障害は、細胞数の変化を「内顆粒細胞層 (INL: inner nuclear layer) の厚さ」として容易に評価できる。また、眼圧上昇によって各神経細胞間のシナプスである内網状層も障害を受け薄層化することから、内網状層 (IPL: inner plexus layer) の厚さも障害の程度を知る指標となる。この2つのパラメーターを指標として抑制効果を有する網膜神経障害治療剤又は予防剤を探索した。

#### [試験方法]

##### (1) 実験動物

SD系ラット6週齢を20匹使用し、以下の群分けを行った。

Shamオペレーション (以下Sham opeと略する場合がある。) 5匹 (うち解析4例)

IOP (Intra Ocular pressure) 処置+PBS (5 $\mu$ l硝子体内投与) 5匹 (うち解析4例)

IOP (Intra Ocular pressure) 処置+被験物質 (5 $\mu$ l硝子体内前投与) 5匹 (うち解析4例)

IOP (Intra Ocular pressure) 処置+被験物質 (5 $\mu$ l硝子体内後投与) 5匹 (うち解析4例)

##### (2) 眼圧上昇

以下の工程で、眼圧上昇モデル動物を作成し、薬剤 (評価化合物) の投与を行った。

(i) ラットを50mg/kg, i.p. 投与麻酔下で、脳固定装置に固定した。

(ii) ラットの頭部を固定し、眼球に血圧測定装置をつないだチューブの先に26Gの針を装着し、ラット前房室内の刺入し、前房室内圧140 $\sim$ 160mmHgの圧で負荷をかけた。

(iii) 薬剤の硝子体内投与のタイミングに関しては、前投与処置の場合は眼圧上昇負荷の15分前に投薬を行い、後投与処置の場合は眼圧上昇負荷15分後に投薬を行った。

(iv) 1時間眼圧上昇を維持し、眼圧負荷後ラットを脳固定装置から解除し、1週間通常飼育を行った。

(v) 炭酸ガスによる窒息死後、眼球を摘出した。

(vi) パラフィン網膜切片を作成し、0.5%クレシルバイオレットで染色した。

(vii) 視神経乳頭より880 $\mu$ mの位置(網膜上方)の組織像を撮影し、外顆粒細胞層(ONL: outer nuclear layer)、内顆粒細胞層(INL: inner nuclear layer)内網状層(IPL: inner plexus layer)の厚さを測定した。

(3) 薬剤の調整および投与方法

被験物質としてSPF-3059-1をPBSに1mg/mlの濃度で溶解し、使用直前にPBSで更に0.1mg/mlに希釈した。希釈した溶液、5 $\mu$ lを30G二重針にて、ラット左眼硝子体内に投与した。

(4) 有意差検定

上記(2)の方法で眼圧上昇を施行し、PBSを硝子体内投与したラットに対して、SPF-3059-1投与による網膜保護効果をStudent's t-testおよびWelch&F-testにて有意差検定を行った。

【0047】

[薬理評価]

各処置群のラット網膜を用いて、外顆粒細胞層、内顆粒細胞層、内網状層それぞれの層の厚さを測定し、細胞保護効果を評価した。以下、表1及び図9〔外顆粒細胞層(ONL: outer nuclear layer)〕、表2及び図10〔内網状層(IPL)〕、表3及び図11〔内顆粒細胞層(INL)〕に、測定値を示した。また、図13に0.5%クレシルバイオレットで染色した網膜切片を示した。

【0048】

【表1】

	平均 ( $\mu$ m)	SD	SE
Sham ope	45.65	2.73	1.37
IOP+PBS	45.47	4.16	2.08
IOP+被験物質前投与	45.79	5.67	2.83
IOP+被験物質後投与	45.56	0.13	0.06

【0049】

【表2】

	平均 ( $\mu$ m)	SD	SE
Sham ope	33.41	3.71	1.86
IOP+PBS	22.37	2.08	1.04
IOP+被験物質前投与	29.56	4.13	2.06
IOP+被験物質後投与	27.89	7.81	3.91

【0050】

【表3】

	平均 ( $\mu$ m)	SD	SE
Sham ope	54.86	8.53	4.26
IOP+PBS	26.03	6.88	3.44
IOP+被験物質前投与	46.89	11.50	5.75
IOP+被験物質後投与	40.45	20.39	10.19

外顆粒細胞は脈絡層からの血液供給を受けており、眼圧上昇による眼動脈虚血障害を受けないことがわかっているが、表1及び図1の結果より、本実施例でも外顆粒細胞層の厚さは、眼圧上昇による影響を受けないことが示された。以上のことから、本実験で作成した切片は適切に作成されていることが確認できる。

内顆粒細胞は眼動脈からの血液供給を受けており、眼圧上昇によって眼動脈虚血障害を受け、遅発性の細胞死を引き起こすことがわかっている。表2及び図2の結果から、本実施例により、眼圧上昇によって内顆粒細胞が細胞死を引き起こし、同細胞の存在する細胞層の薄層化が観察された。さらにSPF-3059-1の前投与によって内顆粒細胞死が抑制され、同細胞層の薄層化が有意に抑制されることが示された。またSPF-3059

ー 1 の後投与によって、統計学的な有意差は認められなかったものの、薄層化の抑制傾向が観察され、内顆粒細胞死に対する細胞死抑制効果が考察された。

更に、内網状層は、内顆粒細胞と神経節細胞間のシナプス形成がなされている層であり、細胞体から進展している軸索のみが存在する層である。内顆粒細胞が眼圧上昇による眼動脈虚血障害を受けることから、その軸索である内網状の萎縮し、内網状層の薄層化が起こることが知られている。本実施例によってもこの現象が再現され、眼圧上昇による内網状層の薄層化が観察された。さらに SPF-3059-1 の前投与によって内顆粒細胞死が抑制され、内網状層の薄層化が有意に抑制されることが示された。また SPF-3059-1 の後投与によって、統計学的な有意差は認められなかったものの、薄層化の抑制傾向が観察され、内顆粒細胞死に対する細胞死抑制効果が考察された。

以上の結果、SPF-3059-1 は眼圧上昇による内顆粒細胞の細胞死を抑制することが示された。また内網状層は、内顆粒細胞および神経節細胞両者のシナプス形成の場であり、神経節細胞の軸索も含まれていることから、神経節細胞への保護効果も考えられた。

また、SPF-3059-1 の前投与処置では、内顆粒細胞層および内網状層の薄層化に対して統計学的に有意に抑制作用を有していることが示された。更に、内顆粒細胞層および内網状層の薄層化に対しても、SPF-3059-1 の後投与処置を行うことにより、抑制傾向を示すことがわかった。

上記の結果から、眼疾患において、内顆粒細胞の虚血性障害が疑われる糖尿病性網膜症、神経節細胞の障害が報告される緑内障等に対し、SPF-3059-1 が有効であることがわかった。

#### 【実施例 2】

##### 【0051】

#### 化合物の製造

本発明の化合物は、いずれも公知化合物であり、国際公開第02/09756号パンフレット又は国際公開第03/062243号パンフレットに開示されており、いずれもペニシリニウム属カビである SPF-3059 株から製造することができる。製造方法及び物理化学的性質についても前記国際公開パンフレットに記載されている。具体的には以下の化合物をそれぞれ調製した。

(化合物 SPF-3059-1)

性状：黄色粉末

高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> :

実測値 : 579.0772

計算値 : 579.0776

分子式 :  $C_{28}H_{18}O_{14}$

紫外可視吸収スペクトル  $\lambda_{max}$  (メタノール中) nm ( $\epsilon$ ) :

241(31,600)、315(23,400)、365(16,500)

赤外吸収スペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$  :

3400、1701、1615、1570、1457、1273

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

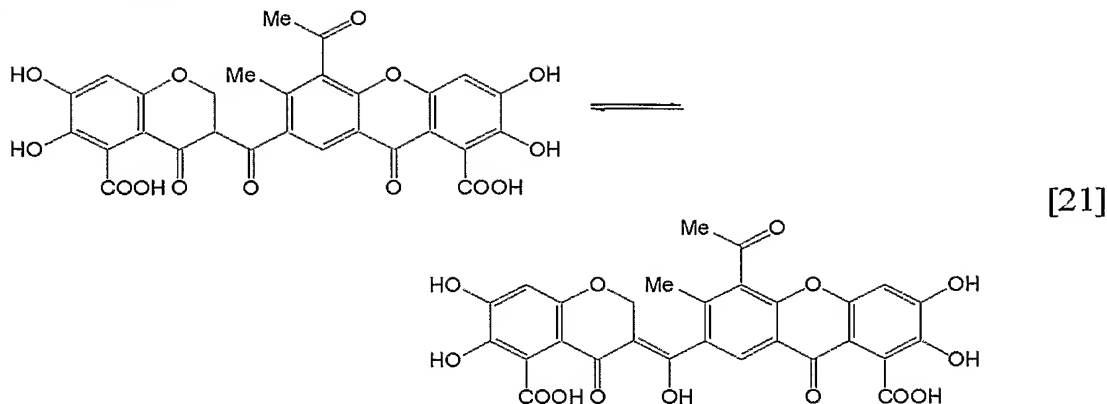
2.28、2.67、2.69、4.6~4.7、5.02、6.40、6.91、7.91、8.52、9.33、  
11.1~11.6、12.8

<sup>13</sup>C-NMR (125MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

16.5、17.0、32.4、56.2、65.7、68.0、102.3、104.2、108.8、110.1、  
118.2、118.5、120.6、122.2、125.8、127.7、132.4、134.9、137.6、139.1、  
140.7、140.8、150.1、150.2、152.2、153.8、154.5、156.3、167.5、167.6、  
172.7、172.8、186.3、199.1、202.7、202.9

##### 【0052】

## 【化 2 2】



(互変異性体)

## 【0053】

(化合物 SP F-3059-5)

性状: クリーム色粉末

高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HR FAB-MS)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:

実測値: 577.0615

計算値: 577.0619

分子式:  $C_{28}H_{16}O_{14}$ 紫外可視吸収スペクトル  $\lambda_{max}$  (メタノール中) nm ( $\epsilon$ ):

229(35,800)、284(22,600)、322(21,000)

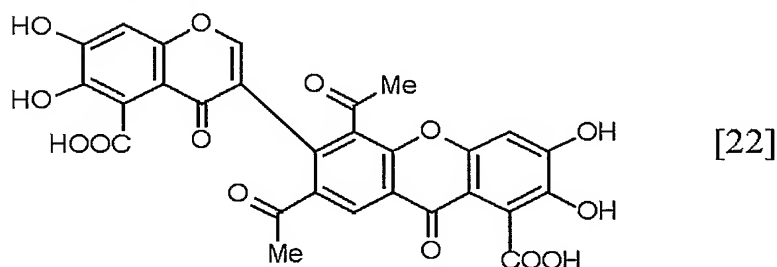
赤外吸収スペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ :

3260、1684、1626、1567、1467、1288

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:2.53(3H, s)、2.55(3H, s)、6.93(1H, s)、6.96(1H, s)、8.17(1H, s)、  
8.53(1H, s)、9.5~13.0(6H)<sup>13</sup>C-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:29.1、32.1、102.26、102.32、109.9、112.4、119.6、119.8、120.3、120.9、  
126.3、132.5、133.4、136.2、141.2、141.7、150.4、150.8、152.1、152.68、  
152.73、154.5、167.4、167.5、172.5、172.9、199.1、201.1

## 【0054】

## 【化 2 3】



## 【0055】

(SP F-3059-24)

外観: クリーム色粉末

分子量: 532

分子式:  $C_{27}H_{16}O_{12}$ 高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS)  $m/z$  (positive): 533 ( $M+H$ )<sup>+</sup>高速電子衝撃質量スペクトル (FAB-MS)  $m/z$  (negative): 531 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

高分解能高速電子衝撃質量スペクトル (HRFAB-MS)  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> :

実測値: 531.0621

計算値: 531.0564 ( $C_{27}H_{17}O_{12}$ )

紫外可視吸収スペクトル  $\lambda_{max}$  (メタノール中) nm ( $\epsilon$ ) :

212(36,900)、229sh(34,500)、283(26,300)、323(21,700)

赤外吸収スペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$  :

3447、1697、1629、1578、1470、1290

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

2.52(3H, s)、2.54(3H, s)、6.92(1H, s)、6.93(1H, s)、7.28(1H, s)、8.13(1H, s)、8.54(1H, s)、9.50~13.00(5H, brs)

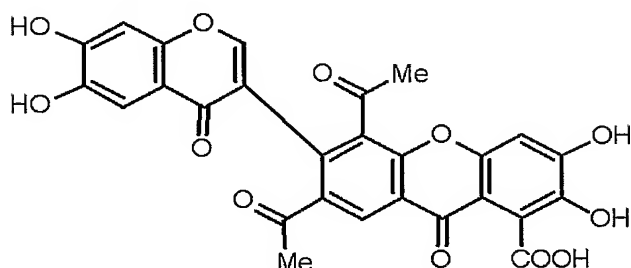
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

29.1、32.3、102.3、102.9、107.9、110.0、115.8、119.8、120.4、120.7、126.5、133.0、133.3、136.0、141.2、145.0、150.4、151.1、152.2、152.9、153.0、154.3、167.5、172.6、173.6、199.1、201.1

溶解性: 水、ヘキサンに不溶、メタノール、DMSOに可溶

【0056】

【化24】



[23]

【0057】

国際公開第02/09756号パンフレット中の実施例14に記載された方法で、化合物SPF-3059-2、SPF-3059-12、SPF-3059-4、SPF-3059-25、SPF-3059-34、SPF-3059-6、SPF-3059-27、SPF-3059-26、SPF-3059-28、SPF-3059-7、SPF-3059-39、SPF-3059-37、SPF-3059-3、SPF-3059-35、SPF-3059-9、SPF-3059-29、SPF-3059-36、SPF-3059-30を調製した。

また、国際公開第03/062243号パンフレット中の実施例1と同様の方法で、SPF-3059-8、SPF-3059-16、SPF-3059-17、SPF-3059-19、SPF-3059-20、SPF-3059-22、SPF-3059-23、SPF-3059-38、SPF-3059-40、SPF-3059-42を調製した。

【実施例3】

【0058】

製剤例

100ml中、以下の組成物を滅菌精製水中に懸濁し、涙液と等張となる濃度でpH7.0に調製することにより、点眼剤を調製することができる。

SPF-3059-1	50mg
リン酸二水素カリウム	適量
リン酸水素二ナトリウム	適量
食塩	適量
塩化ベンゼトニウム	10mg
滅菌精製水	適量

【図面の簡単な説明】

【0059】



【図1】外顆粒細胞層 (ONL: outer nuclear layer) の厚みを測定した結果を示す図である [Student's t-test, compared to (IOP+PBS) Group, \* : <0.05]。横軸の番号の意味は以下のとおり。すなわち、1 正常眼圧；2 眼圧上昇 (IOP)+ PBS；3 IOP + SPF-3059-1を前投与処置；4 IOP+ SPF-3059-1を後投与処置。図9より、眼圧上昇およびSPF-3059-1の投与は共に外顆粒細胞層へは影響を及ぼさないことがわかる。

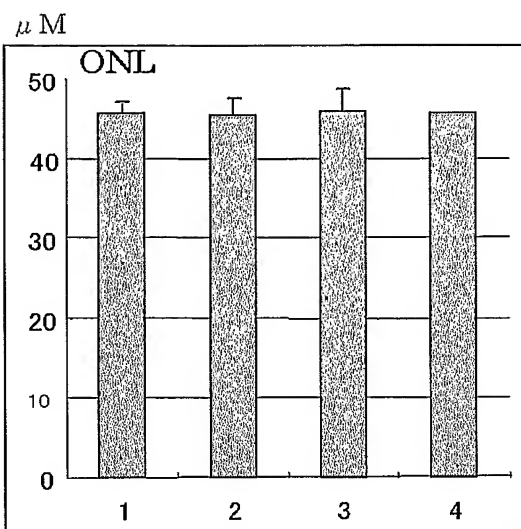
【図2】内顆粒細胞層 (INL: inner nuclear layer) の厚みを測定した結果を示す図である [Student's t-test, compared to (IOP+PBS) Group, \* : <0.05]。横軸の1～4は図9と同様である。図10より、眼圧上昇によって薄層化するINLの厚みが、薬剤の投与により抑制されることがわかる。

【図3】内網状層 (IPL: inner plexus layer) の厚みを測定した結果を示す図である [Student's t-test, compared to (IOP+PBS) Group, \* : <0.05]。横軸の1～4は図9と同様である。図11より、眼圧上昇によって薄層化するIPLの厚みが、薬剤の投与により抑制されることがわかる。

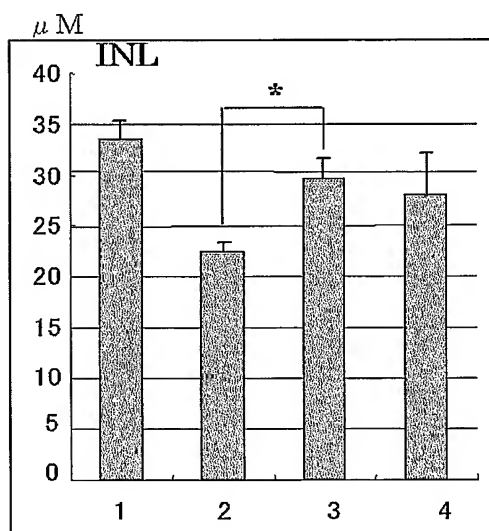
【図4】0.5%クレシルバイオレットで染色した網膜切片の写真である。(1) 正常眼圧；(2) 眼圧上昇 (IOP)+PBS；(3) IOP+SPF-3059-1を前投与処置；(4) IOP+SPF-3059-1を後投与処置。

【書類名】図面

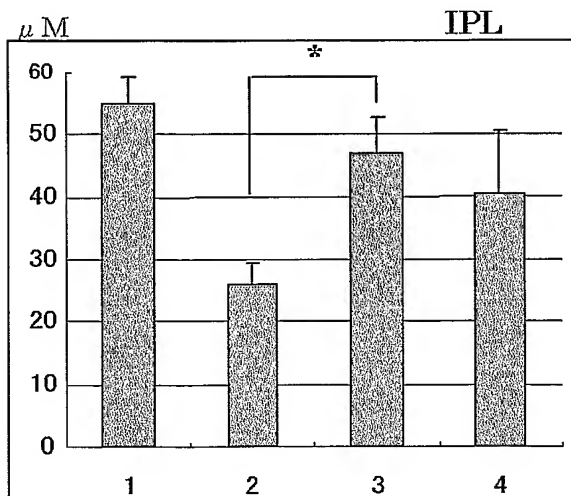
【図 1】



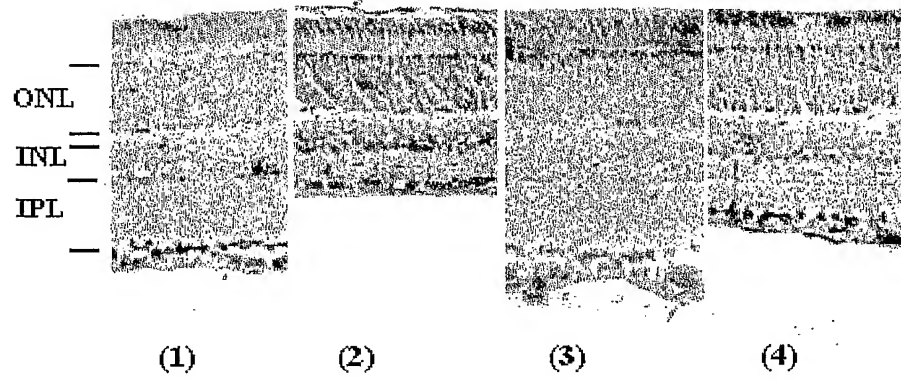
【図 2】



【図 3】



【図 4】



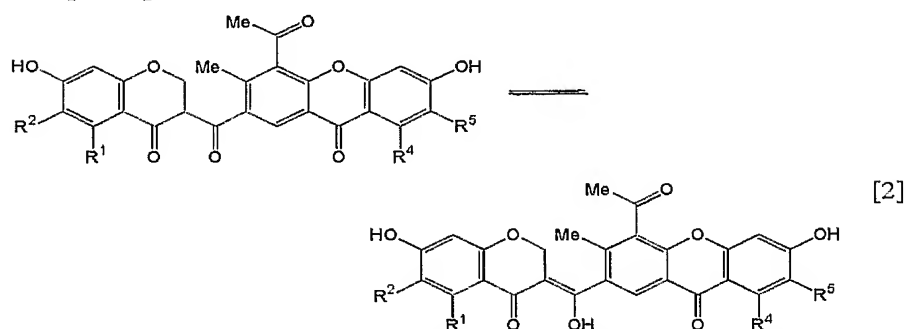
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 網膜神経障害治療剤又は予防剤を提供する。

【解決手段】 式 [2] :

## 【化 1】



(式中、 $R^1$  および  $R^4$  は独立して水素原子、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基を表し、 $R^2$  および  $R^5$  は独立して水素原子、水酸基又はアシルオキシ基を表す。)  
で表される化合物等を有効成分として含有する、網膜神経障害治療剤又は予防剤。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 4 0 6 8 0 4
受付番号	5 0 3 0 2 0 0 5 8 9 8
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 1 2 月 8 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 12 月 5 日

特願 2 0 0 3 - 4 0 6 8 0 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 3 3 7 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号

氏 名

住友製薬株式会社